

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Januar 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/02115 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/445, 31/325, A61P 33/10

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07201

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juni 2001 (25.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10032878.4 6. Juli 2000 (06.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, 51109 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Str. 21, 42657 Solingen (DE). KRÜGER, Bernd-Wieland [DE/DE]; Am Vorend 52, 51467 Bergisch Gladbach (DE). MEHLHORN, Heinz [DE/DE]; St. Georgstr. 21, 41468 Neuss (DE). SCHMIDT, Jürgen [DE/DE]; Norferstr. 9, 40221 Düsseldorf (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/02115 A2 (54) Title: ANTHELMINTIC AGENTS FOR THE PREVENTION OF PARASITIC INFECTIONS IN HUMANS AND ANIMALS

(54) Bezeichnung: ANTHELMINTIKA ZUR VERHINDERUNG VON PARASITÄREN INFEKTIONEN BEI MENSCH UND TIER

(57) Abstract: The invention relates to agents containing particular active ingredients which can be used as repellents, and the use thereof to prevent humans or animals being infected by the stages of infection of parasitic flatworms (platyhelminths).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel enthaltend bestimmte, als Repellentien geeignete Wirkstoffe und deren Verwendung zur Verhinderung einer Infektion des Menschen bzw. von Tieren mit den Infektionsstadien von parasitischen Plattwürmern (Plathelminthen).

## Anthelminthika zur Verhinderung von parasitären Infektionen bei Mensch und Tier

Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel enthaltend bestimmte, als Repellentien  
5 geeignete Wirkstoffe und deren Verwendung zur Verhinderung einer Infektion des Menschen bzw. von Tieren mit den Infektionsstadien von parasitischen Plattwürmern (Plathelminthen). Die Mittel kommen dabei auf der Haut gegen solche Stadien der Plattwürmer, sogenannte Cercarien, zum Einsatz, die durch die Haut in den Wirtskörper eindringen können.

10 Mehrere Arten von Plathelminthen verursachen schwerwiegende Erkrankungen von Menschen und Tieren. In tropischen Ländern führen insbesondere Infektionen mit Schistosoma-Arten zu chronischem Leiden und oft zum Tod. Wichtige Erreger sind Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium und Schistosoma japonicum.  
15 Betroffen sind die einheimische Bevölkerung, Touristen, Mitarbeiter von humanitären Hilfsorganisationen sowie militärisches Personal. Bei der Infektion des Menschen können die infektiösfähigen Cercarien, die sich im Wasser offener Gewässer befinden, durch die Haut in den Körper eindringen.

20 Ebenfalls problematisch ist in Ländern mit gemäßigttem Klima der Befall von Menschen mit Cercarien verschiedener Arten der Gattungen Trichobilharzia und Ornithobilharzia, die sich in die Haut einbohren und eine Dermatitis hervorrufen können. Solche Infekte erfolgen bei Freizeitaktivitäten an Binnengewässern oder Meeresküsten sowie bei Tätigkeiten in der Fischerei, Teichwirtschaft oder Feldbe-  
25 wässerung. Generell ist in vielen Situationen des täglichen Lebens der Kontakt der Haut mit u. U. kontaminiertem/infiziertem Wasser unvermeidbar.

Eine erfindungsgemäße Vorbehandlung der Haut mit anthelminthisch wirkenden Substanzen kann jedoch vor einem Eindringen der Erreger schützen.

30 In der Vergangenheit wurden bereits einige Verbindungen auf ihre Tauglichkeit zur Verhinderung von Infektionen mit solchen Parasiten getestet. Die bisher für die

erfindungsgemäßen Zwecke beschriebenen Substanzen sind jedoch toxisch, wenn sie durch die Haut oder nach oraler Aufnahme in den Körper gelangen:

5 So zeigt z.B. Hexachlorophen eine abtötende Wirkung auf Cercarien von Schistosoma mansoni (Fripp, P. J. and Armstrong, F. I., The efficacy of hexachlorophene skin cleanser as a cercariae repellent. South African Med. J. 47: 1973, 526-527). Hexachlorophen kann wegen gesundheitlicher Risiken, insbesondere Leberschäden, beim Menschen nicht auf der Haut angewandt werden. Es ist giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken, kann möglicherweise Missbildungen hervor-  
10 rufen und ist eventuell krebserregend [Kommission der Europäischen Gemeinschaften, Richtlinie 93/72/EWG vom 1. Sept. 1993, Anhang Bd. I und II (EU Gefahrstoff-Verordnung) mit Ergänzungen bis 1999, Amtsblatt der EUL258A, 36. Jahrgang, 16. Okt. 1993, Ergänzungen bis 1997].

15 Niclosamid wirkt gegen Eindringen von Cercarien [Bruce, J. I. et al. (1992) Efficacy of niclosamide as a potential topical antipenetrant (TAP) against cercariae of Schistosoma mansoni in monkeys. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 87:28 1-289.] ist aber toxikologisch bedenklich, weil es möglicherweise vererbare genetische Schäden verursachen kann (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, National  
20 Institute of Occupational Safety and Health). Die Anwendung auf der Haut bei Exposition in Gewässern verbietet sich durch seine umweltgefährdende Eigenschaft, da Niclosamid stark wassergefährdend ist [Umweltbundesamt (Hrsg.) Katalog wassergefährdender Stoffe. LTWS-Nr. 12. Mai 1996 mit laufenden Ergänzungen, Berlin 1996]. Daher hat bisher keine kommerzielle Anwendung gegen Cercarien  
25 beim Menschen stattgefunden.

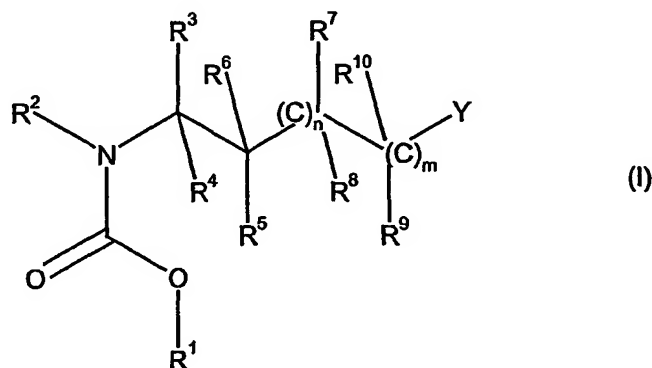
N, N-Diethyl-m-toluamid (DEET) wirkt auf Cercarien von Schistosoma mansoni [Salafsky, B. et al. Evaluation of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) as a topical agent for preventing skin penetration by cercariae of Schistosoma mansoni. Am. J.  
30 Trop. Med. Hyg. 58: 1998, 828- 834]. DEET besitzt jedoch einige ungünstige Eigenschaften.

Die Wirkung der bisher beschriebenen Anthelminthika gegen infektiöse Stadien von Plathelminthen wurde bisher nur an Cercarien der Art *Schistosoma mansoni* getestet, so dass eine Wirksamkeit dieser Mittel gegen andere Wurmartensorten bislang nicht nachgewiesen war.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen Mittel geeignet sind, um Mensch und Tier einen effektiven Schutz vor Infektionen mit Plathelminthen, insbesondere *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Trichobilharzia* spp. und *Ornithobilharzia* spp., aber auch *Echinostoma* spp. u.a. zu bieten.

Die Erfindung betrifft demnach

1. Mittel zur Abwehr von helminthischen Parasiten, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I)



in welcher

20

Y für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder für den Rest O-X steht,

X für Wasserstoff, COR<sup>11</sup>, COOR<sup>12</sup> oder R<sup>13</sup> steht,

25

R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest steht,

5 R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Alkenylreste stehen,

10 R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für gegebenenfalls substituierte Alkylreste stehen und wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> oder R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, auch einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen Ring bilden können

und

15 n und m gleich oder verschieden sind und 0 oder 1 bedeuten.

2. Mittel zur Abwehr von helminthischen Parasiten gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine Verbindung der Formel (I) enthalten,

20 in welcher

Y für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder für den Rest O-X steht,

25 X für Wasserstoff, COR<sup>11</sup> oder R<sup>13</sup> steht,

30 R<sup>1</sup> für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, wobei die Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringe der vorgenannten Reste gegebenenfalls bis zu dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylenbrücke substituiert sind, oder

$R^1$  für  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_7$ -Alkynyl steht,

$R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen,

5

$R^3$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen, wobei  $R^2$  und  $R^3$  oder  $R^3$  und  $R^7$  oder  $R^3$  und  $R^5$  oder  $R^5$  und  $R^7$  gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, auch einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Ring bilden können und

10

$n$  für 1 und  $m$  für 0 steht.

3. Verfahren zur Abwehr von helminthischen Parasiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), gemäß Punkt 1 auf die Haut des zu schützenden Lebewesens aufträgt.

15

4. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), gemäß Punkt 1 zur Abwehr von helminthischen Parasiten.

20 5. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Abwehr von helminthischen Parasiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt,

25 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform steht in Formel (I) der Substituent Y für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl oder tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl. In diesem Fall steht  $R^1$  bevorzugt für  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkenyl,  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl- $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkenyl, wobei die Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-  
30 ringe der vorgenannten Reste gegebenenfalls bis zu dreifach durch  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder durch eine  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylenbrücke substituiert sind.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden in den erfindungsgemäßen Mitteln Verbindungen der Formel (I) eingesetzt, in welcher

5           Y     für den Rest O-X steht,

          X     für Wasserstoff, COR<sup>11</sup>, COOR<sup>12</sup> oder R<sup>13</sup> steht,

          R<sup>1</sup>    für gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- oder  
10           Alkynylreste steht,

          R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls  
          substituierte Alkyl- oder Alkenylreste stehen,

          R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  
15           gegebenenfalls substituierte Alkylreste stehen und wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>  
          oder R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> oder R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam mit den  
          Atomen, an welche sie gebunden sind, auch einen gegebenenfalls  
          substituierten monocyclischen Ring bilden können

20           und

          n und m gleich oder verschieden sind und 0 oder 1 bedeuten.

25           Von diesen sind bevorzugt die Verbindungen der Formel (I), in welcher

          X     für Wasserstoff, COR<sup>11</sup> oder R<sup>13</sup> steht,

          R<sup>1</sup>    für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynyl  
30           steht,

$R^2, R^{11}, R^{13}$  gleich oder verschieden sind und für  $C_1-C_6$ -Alkyl stehen,

5  $R^3-R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl stehen, wobei  $R^2$  und  $R^3$  oder  $R^3$  und  $R^7$  oder  $R^3$  und  $R^5$  oder  $R^5$  und  $R^7$  gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, auch einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Ring bilden können und

n für 1 und m für 0 steht,

10 Von diesen besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15 X für Wasserstoff oder  $R^{13}$  steht,

wobei  $R^{13}$  für  $C_1-C_6$ -Alkyl steht,

$R^1$  für  $C_1-C_7$ -Alkyl oder  $C_3-C_7$ -Alkenyl steht,

20  $R^4$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl stehen,

$R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Ring bilden,

25 n für 1 und

m für 0 steht.

30 Weiterhin werden von den Verbindungen, in denen Y für den Rest O-X steht, solche bevorzugt, in denen  $R^1$  für  $C_1-C_7$ -Alkyl,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl oder  $C_3-C_7$ -Alkenyl steht, X für  $COR^{11}$  oder  $R^{13}$  steht,  $R^2$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für  $C_1-C_6$ -



Alkyl stehen,  $R^3$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen,  $R^{13}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht, und n für 1 und m für 0 steht.

5 Ganz besonders zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Mitteln bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

Y für den Rest O-X steht,

m = 0 und n = 1 ist,

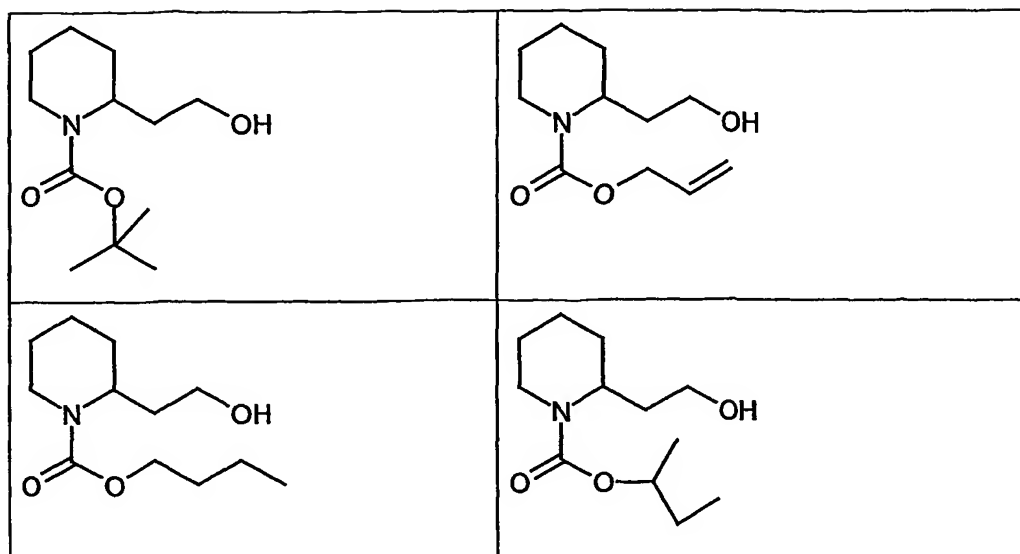
10

$R^1$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl steht,

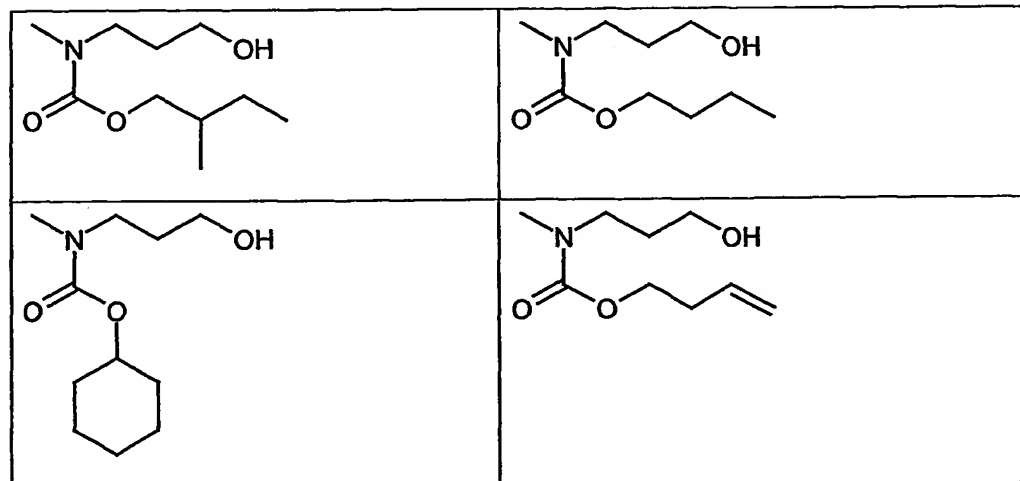
$R^2$ ,  $R^{11}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen,  $R^3$  bis  $R^8$  für Wasserstoff stehen und X für Wasserstoff,  $COR^{11}$  oder  $R^{13}$  steht, wobei  
15  $R^{11}$  und  $R^{13}$  die vorgenannte Bedeutung haben.

Weiterhin werden ganz besonders bevorzugt zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Mitteln Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eingesetzt, in welcher m = 0 und n = 1 ist,  $R^1$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit den Atomen,  
20 an die sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Piperazinring bilden,  $R^4$  bis  $R^8$  für Wasserstoff steht und X für Wasserstoff oder  $R^{13}$  steht, wobei  $R^{13}$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht.

Als Beispiele für Verbindungen in denen  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit den Atomen, an  
25 welche sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen Ring bilden, seien die folgenden genannt:



Als Beispiele für Verbindungen, in denen  $R^2$  und  $R^3$  keinen Ring bilden, seien die folgenden genannt:



5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden und Verfahren hergestellt werden (vergl., z. B. Cesare Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, S. 223 und S. 450, sowie EP A 0 289 842).

10

Die in den erfindungsgemäßen Mitteln enthaltenen Wirkstoffe wurden bereits speziell zur Verwendung als Repellent auf der Haut gegen Insekten und Zecken eingesetzt.

- 5 Ein wesentlicher Vorteil der Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist deren hohe Haut-, Pflanzen- und Umweltverträglichkeit und die generell geringe Toxizität dieser Verbindungen .

- 10 Es ist weiterhin wünschenswert, beim Aufenthalt im Freien gegen Moskitos geschützt zu sein, die zum einen als belästigend empfunden werden, zum anderen können die Moskitos mit ihren Stichen speziell in den Tropen Krankheiten wie Malaria, verschiedene Viren, Filarien und Parasiten übertragen. Die erfindungsgemäßen Mittel ermöglichen nun die gleichzeitige Prävention vor Infektionen mit Plathelminthen und Schutz vor Moskitos mit einem Mittel. Damit wird die Not-
- 15 wendigkeit der gleichzeitigen Anwendung von zwei verschiedenen, möglicherweise nicht miteinander verträglichen Mitteln auf der Haut vermieden.

- Die erfindungsgemäßen Mittel können neben den Wirkstoffen auch alle üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, welche in Formulierungen zur topikal-
- 20 Applikation verwendet werden.

- Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen dermal oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

- 25 Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Badens, Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Aufgießens (pour-on oder spot-on), Waschens, Schamponierens, Begießens, Einpuderns.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen oder Konzentrate zur Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut, Aufgußformulierungen, Gele;

- 5      Emulsionen und Suspensionen zur dermalen Anwendung sowie halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

10

Feste Zubereitungen wie Pulver, wirkstoffhaltige Formkörper.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen), Baden oder Waschen aufgebracht.

15

Die Lösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und evtl. Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden.

20

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

- 25      Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

30

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäure-ester, n-Butanol.

5 Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung der Lösungen Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Methacrylate.

10 Gele, die auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen werden, werden hergestellt indem Lösungen, die wie oben beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

15 Aufgießformulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff sich auf der Körperoberfläche verteilt.

20 Aufgießformulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

25 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

30

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

5      Hilfsstoffe sind auch spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolphar-  
gonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

10      Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novan-  
tisisäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Poly-  
mere wie Alginate, Gelatine.

15      Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in  
der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und  
20      gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Kon-  
servierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit  
dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflan-  
25      zenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/  
Caprinsäurebiglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8</sub>-  
C<sub>12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische  
gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren,  
Mono- und Diglyceride der C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>-Fettsäuren.

30

- Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolphelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a. Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.
- 5
- 10 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.
- Als hydrophile Phase seien genannt:  
Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.
- 15 Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;
- ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;
- 20 anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureestermonoethanolaminsalz;
- kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.
- 25 Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der
- 30 aufgeführten Stoffe.

Suspensionen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel suspendiert.

5

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiemittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

10

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen zur dermalen Verabreichung unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

15

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

20

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

25

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite.

30



Weiterhin ist es wünschenswert, dass ein solches Schutzmittel auch noch nach längerem Wasserkontakt, beispielsweise beim Schwimmen, Kleiderwaschen oder Fischen, noch eine ausreichende Schutzwirkung zeigt. Zu diesem Zweck können die erfindungsgemäßen Mittel auch wasserabweisende bzw. wasserfeste Substanzen  
5 enthalten.

Geeignete wasserfeste Substanzen wurden bisher schon in Sonnenschutzmitteln eingesetzt, die den Benutzer gegen die UV-Strahlung der Sonne schützen sollen (z.B. US 5 518 712 und US 4 810 489). Das Ziel war dabei, den Sonnenschutz auch  
10 aufrecht zu erhalten wenn der Benutzer schwimmen war oder heftig schwitzt etc. Sonnenschutzmittel enthaltend solche wasserfesten bzw. wasserabweisenden Substanzen und Insektenrepellentien sind bereits bekannt (US 5 716 602). Bisher wurden jedoch noch keine Mittel, enthaltend Anthelminthika beschrieben.

Es können dementsprechend auch wasserfeste Substanzen im erfindungsgemäßen Mittel enthalten sein. Dies können fettlösliche, wasserunlösliche Stoffe sein sowie Verbindungen welche die Haftung des Mittels auf der Haut erhöhen.  
15

In Hautschutzprodukten könnten als wasserfeste Bestandteile beispielsweise 1 bis 50 Gew.-% eines Polymers wie Polyvinylpyrrolidone, Polyacrylate, Silicone etc.  
20 enthalten sein.

Die Mittel zur topischen Anwendung können als Spray, Lösung, Creme, Salbe oder schicht- bzw. filmbildende Mittel, nach den zur Herstellung von Kosmetika bekannten Verfahren (Schrader, K. (1979) Grundlagen und Rezepturen der Kosme-  
25 tika. Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg), formuliert werden.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen Formulierungen in verbraucher- gerechter Menge gleichmäßig und lückenlos abdeckend auf die Haut aufgetragen.  
30

Die erfindungsgemäßen Mittel sind selbstverständlich auch zur Anwendung am Tier geeignet, um die Infektion der Tiere mit Parasiten dieser Gattungen zu verhindern. Die Mittel können bei Hobbytieren, wie beispielsweise Hunden und Katzen und bei Nutztieren, beispielsweise Rindern, Schweinen, Schafen u. a. angewendet werden.

5

Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel werden im allgemeinen 0,03 bis 1 mg, bevorzugt 0,03 bis 0,1 mg und besonders bevorzugt 0,04 bis 0,06 mg des Wirkstoffes pro Quadratzentimeter Haut aufgebracht. Dadurch wird ein prophylaktischer Schutz gegen hautdurchdringende Würmer bzw. deren Vorstadien erreicht.

10 Während eines längeren Aufenthaltes im Wasser ist der Wirkstoff wiederholt aufzutragen.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden durch die folgenden Beispiele illustriert ohne sie jedoch einzuschränken.

15

### **Biologisches Beispiel**

#### **Wirksamkeit gegen *Schistosoma mansoni*-Cercarien**

[500 µl/l Endkonzentration der Wirkstoffe]

20 Zur Infektion wurden Schnecken (*Biomphalaria glabrata*) mit jeweils 8 Miracidien in in 10 ml Wasser über Nacht inkubiert. Cercarien wurden etwa 6 bis 9 Wochen nach Infektion gewonnen, indem die im Dunkeln gehaltenen Schnecken mit Licht bestrahlt und die danach ausschwärmenden Cercarien innerhalb von 2 Stunden gesammelt wurden.

25 Den Versuchsansätzen wurde soviel Cercarien-haltiges Wasser zugesetzt (1 bzw. 2 ml, siehe unten), daß jeder Ansatz etwa 100 bis 150 Cercarien enthielt.

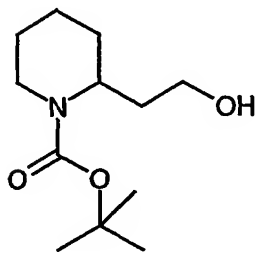
5 µl Wirkstoff wurden mit 25 µl PEG300 gründlich vermischt. Anschließend wurde 9 ml Aquarienwasser zugesetzt und der Ansatz heftig geschüttelt. Nach (zeitversetzter) Zugabe von 1 ml Cercarien-Suspension wurde jeweils ab sofort mit der

- 5 Stereolupe das Überleben der Cercarien beobachtet. Zur Einteilung der Wirksamkeit der Wirkstoffe wurde folgende Einteilung verwendet : 0 = keine Wirkung über die gesamte Versuchsdauer von 120 Minuten; 1 = schwache Wirkung (Cercarien weisen eine stark verringerte Beweglichkeit auf); 2 = gute Wirkung (Cercarien sind nur noch leicht beweglich und gekrümmt); 3 = volle Wirksamkeit (Cercarien sind vollkommen regungslos)

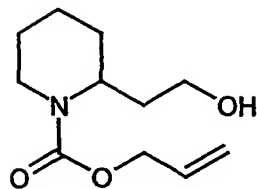
Bewertung für verschiedene erfindungsgemäße Verbindungen:

Verbindung

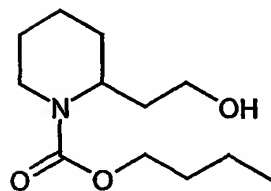
Bewertung



3

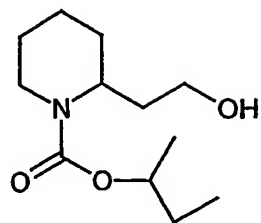


3

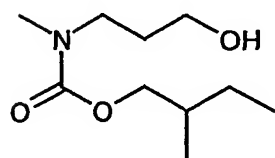


3

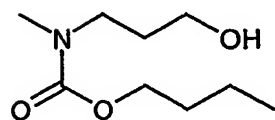
- 19 -



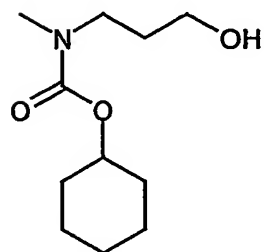
2



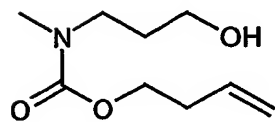
1



1



1

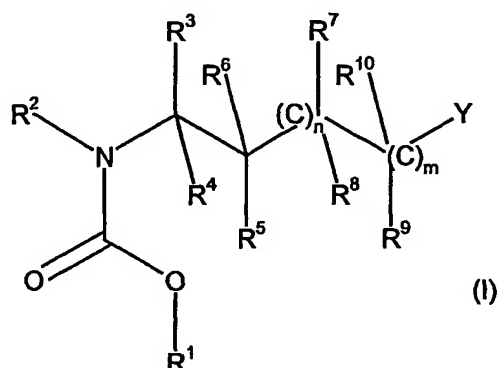


2

## Patentansprüche

1. Mittel zur Abwehr von helminthischen Parasiten, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I)

5



in welcher

Y für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder für den Rest  
O-X steht.

X für Wasserstoff, COR<sup>11</sup>, COOR<sup>12</sup> oder R<sup>13</sup> steht,

R<sup>1</sup> für einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest steht,

$R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Alkenylreste stehen,

R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für gegebenenfalls substituierte Alkylreste stehen und wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> oder R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, auch einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen Ring bilden können

und

n und m gleich oder verschieden sind und 0 oder 1 bedeuten.

2. Mittel zur Abwehr von helminthischen Parasiten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine Verbindung der Formel (I) enthalten,

in welcher

Y für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder für den Rest O-X steht,

X für Wasserstoff, COR<sup>11</sup> oder R<sup>13</sup> steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, wobei die Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringe der vorgenannten Reste gegebenenfalls bis zu dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkylbrücke substituiert sind, oder

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkynyl steht,

R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen,

R<sup>3</sup> bis R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> oder R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> oder R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, auch einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Ring bilden können und

n für 1 und m für 0 steht.

30

3. Verfahren zur Abwehr von helminthischen Parasiten, dadurch gekenn-

zeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), gemäß Anspruch 1 auf die Haut des zu schützenden Lebewesens aufträgt.

- 5           4.    Verwendung von Verbindungen der Formel (I), gemäß Anspruch 1 zur Abwehr von helminthischen Parasiten.
5.    Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Abwehr von helminthischen Parasiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln  
10           vermischt.